LA MITOSIS

Significado Biológico de la Mitosis

Todos los organismos vivos utilizan la división celular, bien como mecanismo de reproducción, o como mecanismo de crecimiento del individuo. Lo seres unicelulares utilizan la división celular para la reproducción y perpetuación de la especie, una célula se divide en dos células hijas genéticamente idénticas entre sí e idénticas a la original, manteniendo el número cromosómico y la identidad genética de la especie. En organismos pluricelulares la división celular se convierte en un proceso cíclico destinado a la producción de múltiples células, todas idénticas entre sí, pero que posteriormente pueden derivar en una especialización y diferenciación dentro del individuo.

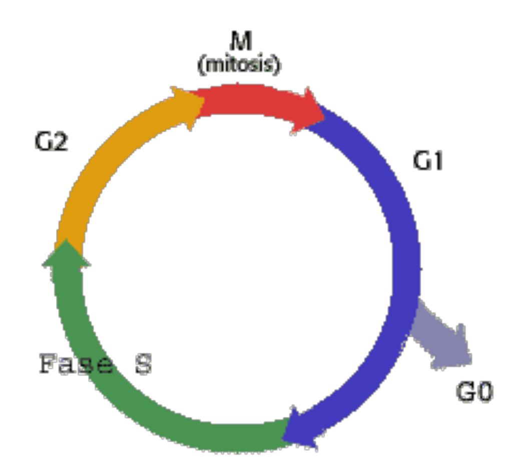
Desde un punto de vista puramente evolutivo un organismo unicelular es simplemente una estructura dentro de la cual se realizan las funciones vitales básicas de nutrición y reproducción. Las únicas presiones selectivas son la adquisición de alimento y las fuerzas de tensión superficial. El organismo unicelular debe por tanto aislarse del medio mediante una membrana o pared que le permita adquirir alimento a la vez que soporte las fuerzas de tensión superficial del medio en que se desarrolla. Dicho organismo, en su lucha contra el medio, y para poder crecer y optimizar sus funciones, va adquiriendo nuevas funciones como la excreción, la relación, etc, para ello va adquiriendo o desarrollando diversos orgánulos, pero llega un momento en que la célula no podría albergar en su interior tantos orgánulos y funciones, pues la presión del medio impediría que la célula adquiriera el tamaño y volumen necesario para ello. Bajo este supuesto los organismos evolucionan convirtiéndose de unicelulares a pluricelulares, así cada célula puede especializarse en diversas funciones y diferenciarse en un trabajo específico. Los organismos pasan de luchar contra las fuerzas de tensión superficial, a combatir contra la fuerza de la gravedad, para ello se convierten en organismos pluricelulares, en el cual las células se agrupan en tejidos, órganos y sistemas, cada uno especializado en una función determinada y cada célula diferenciada en realizar una actividad concreta. Para un organismo pluricelular, la división celular es un mecanismo cíclico el cual le permite el aumento del número de células, y a partir de esas células lograr una especialización y una funcionalidad concreta.



El Ciclo Celular

Cuando una célula se divide en dos, uno ambos productos de la división pueden volver a dividirse, estableciéndose de esta forma un ciclo de división celular, el período entre dos mitosis consecutivas, se denomina interfase. El estado normal de una célula es con los cromosomas en estado de un cromatidio, es decir en estado de una doble hélice de ADN.

Indudablemente para que una estructura pueda dividirse en dos exactamente iguales, esta estructura ha de estar duplicada, es decir todos sus componente repetidos y separados en estructuras diferenciadas. El cromosoma antes de dividirse debe pasar a un estado en el que posea dos cromatidios, genéticamente idénticos. La duplicación del materia genético ha de ser previo a la división celular.



En la interfase del ciclo de división celular podemos distinguir tres períodos:

G1.- Es un estadío que se caracteriza por ser genéticamente activo, el ADN se transcribe y se traduce, dando lugar a proteínas necesarias para la vida celular y sintetizando las enzimas y la maquinaria necesaria para la síntesis del ADN.

Fase S.- Es la fase en la cual se duplica por entero el material hereditarios, el cromosoma pasa de tener un cromatidio a tener dos, cada uno de ellos compuesto por una doble hélice de ADN producto de la duplicación de la original, como la replicación del ADN es semiconservativa, las dos dobles hélices hijas serán exactamente iguales, y por tanto los cromatidios hermanos, genéticamente idénticos.

G2.- Durante este período se ultima la preparación de todos los componentes de la división celular, al final de esta fase, se produce una señal que dispara todo el proceso de la división celular.

La división celular se compone de dos partes, la división del núcleo (cariocinesis, o mitosis) y la del citoplasma (citocinesis). La división del núcleo es exacta, se reparte equitativamente el material hereditario, mientras que la citocinesis puede no serlo, es decir el reparto de orgánulos citoplásmicos y el tamaño de las dos células puede no ser equitativo ni igual.

Durante la mitosis el ADN va a estar totalmente empaquetado y supernrollado, inaccesible a polimerasas y transcriptasas, es por ello que toda la actividad funcional del ADN ha de realizarse en la interfase previa a la cariocinesis.

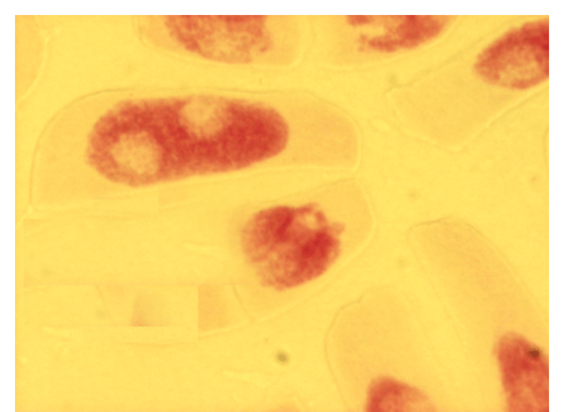
Al final de la mitosis, la célula entra en interfase, si esa célula ya no se va a dividir más, entra en lo que se denomina período G0, si por el contrario esa célula va a volver a dividirse entra de nuevo en el período G1 previo a la síntesis del ADN, e iniciándose un nuevo ciclo de división celular.



Fases de la mitosis

De una forma tradicional y basándose en aspectos morfológicos observados al microscopio óptico, la mitosis suele dividirse en 4 fases o estadíos Profase, Metafase, anafase y Telofase. Aunque esta diferenciación es correcta, y se corresponde con etapas concretas de la cariocinesis, no hemos de pensar que ello ocurre en etapas diferenciadas, sino más bien en un proceso totalmente continuo, sin pausa en el tiempo, y que todo se engloba en un ciclo de la célula.

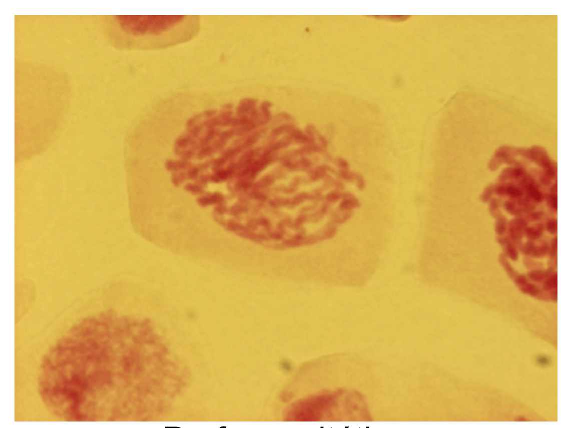
Durante la interfase, el núcleo eucariótico aparece encerrado dentro de la membrana nuclear, con el nucleolo perfectamente diferenciado y con una fibra de cromatina, fácilmente observable por su facilidad para teñirse. La fibra de cromatina contiene el ADN y las proteínas asociadas al mismo, su aspecto es similar al de una madeja de hilo o lana, totalmente indiferenciado. Es una fibra muy larga y fina, a manera de ejemplo la fibra de cromatina de un núcleo humano mide aproximadamente 2 metros. Aunque al microscopio óptico es imposible diferenciarlo, realmente esta fibra está organizada en unas estructuras individuales que son los cromosomas, lo que ocurre es que al estar desespiralizados y descondensados dentro del núcleo, parece como si todo fuera una estructura única. Cromatina y cromosoma son genéticamente lo mismo, el material hereditario, ADN unido a proteínas. Durante la interfase el cromosoma pasa de estar compuesto por un sólo cromatidio (G1), a tener dos cromatidios (G2), ya hemos dicho anteriormente que esto ocurre durante la Fase de síntesis (S).


Interfase Celular antes de la división

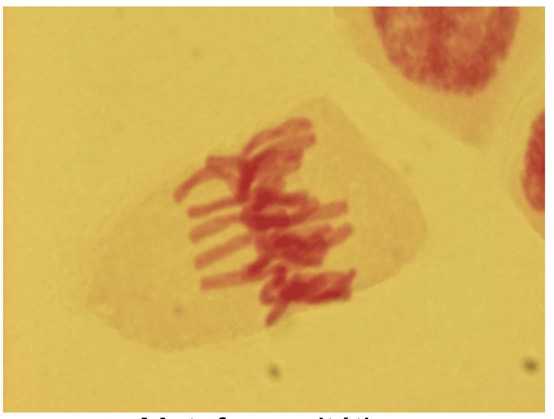
Al final del período G2, empieza la mitosis, y la cromatina sufre una progresiva condensación debido al superempaquetamiento y superenrrollamiento de los cromosomas. Esto es el principio de la profase mitótica. Según avanza la profase, los cromosomas van individualizándose y van apareciendo como estructuras perfectamente diferenciadas dentro del núcleo celular. Este empaquetamiento de la cromatina es fácilmente entendible desde un punto de vista funcional del proceso. Pensemos en esa madeja de la que hablábamos al principio de la profase, separar todo ese material sería muy difícil, es más sencillo si todo esta condensado, individualizado, y las dos partes a separar (en este caso los cromatidios) perfectamente diferenciadas. Mientras los cromosomas continúan condensándose y haciéndose visible su estructura de dos cromatidios, en el citoplasma y más concretamente en dos polos opuestas del mismo, se van organizando unos centros emisores de microtúbulos. El nucleolo desaparece y la membrana nuclear se rompe y disgrega. De esta forma esos microtúbulos puenden entrar en contacto con las regiones centroméricas de los cromosomas y unirse a los cinetocoros. Este haz de microtúbulos es lo que se denomina huso mitótico o huso acromático debido a su forma fusiforme.

Cada uno de los cinetocoros de cada cromatidio empieza a captar estos microtúbulos, como consecuencia de ello el cromosoma se mueve por el citoplasma en movimientos de polarización u orientación (cada cromatidio se orienta hacia un polo celular) y de congresión: cada cinetocoro capta micrtúbulos de un polo, su hermano del polo contrario, por fuerzas de tensión el cromosoma se mueve hacia uno u otro polo, cuando el número de microtúbulos captado por cada cinetocoro hermano es aproximadamente igual, las fuerzas de tensión se equilibran y el

cromosoma tiende a quedarse en el centro de la célula, al ocurrir este fenómeno en todos los cromosomas, decimos que se produce una congresión de los cromosomas en el centro de la célula, en la zona del ecuador de la misma.



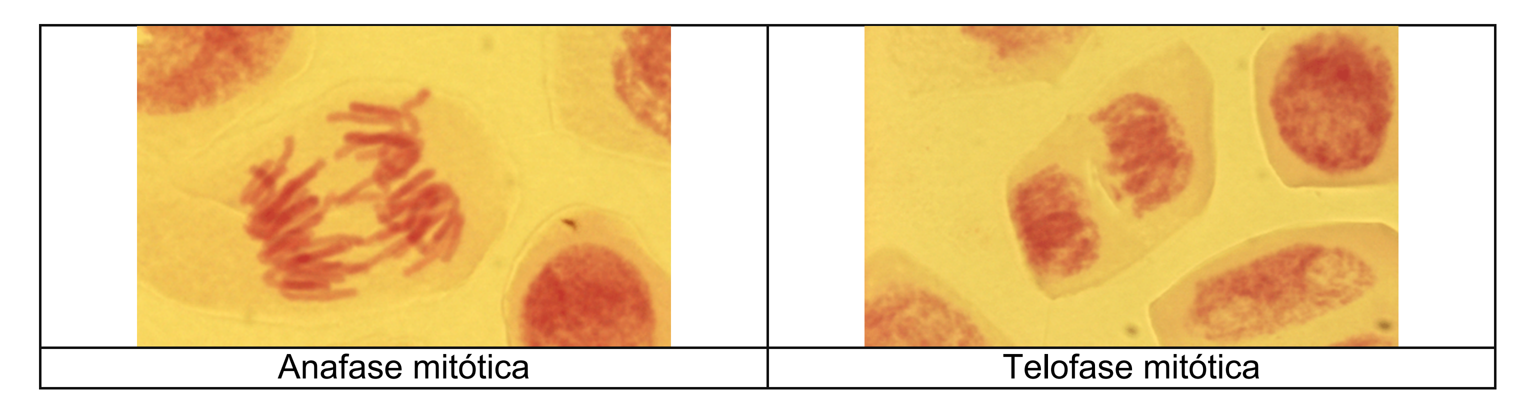

Profase mitótica


Metafase mitótica

Esta congresión de todos los cromosmas en la placa ecuatorial de la célula es lo que denominamos metafase, los cromosomas además de estar en el centro, estan orientados anfitélicamente, esto es, los dos cromatidios orientados hacia polos opuestos de la célula. Algunos autores distinguen una fase intermedia de la mitosis, entre la profase y la metafase. Dicha fase se denomina prometafase y estaría comprendida desde que los microtúbulos entran en contacto con los cinetocoros hasta que se forma la placa ecuatorial con los cromosomas dispuestos en ella.

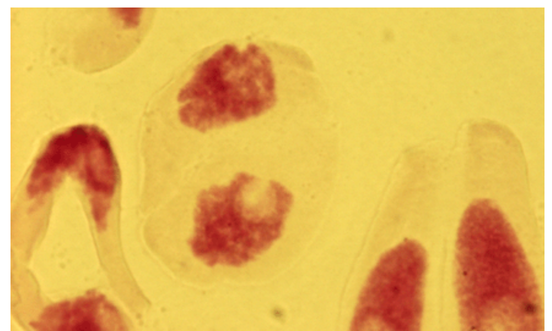
Cuando todos los cromosomas están dispuestos en la placa ecuatorial, se produce una nueva señal en la célula, que produce que cada cinetocoro hermano sea arrastrado hacia un polo distinto de la célula. Esta separación de cinetocoros conlleva la separación de los cromatidios hermanos, con lo cual el cromosoma se escinde en sus dos cromatidios y cada uno de ellos migra hacia un polo celular distinto. Como cada cromatido es genéticamente igual a su hermano a cada polo celular se dirige una idéntica información genética. Esta es la fase que denominados Anafase, y que se caracteriza por la separación y migración de cromatidios hermanos a polos opuestos celulares.

Cuando este viaje anafásico se culmina, tenemos dos núcleos opuestos e idénticos, que empiezan a ir adoptando la situación primigenia de la interfase. La cromatina empieza a descondensarse, el nucleolo y la membrana nuclear vuelven a recontruirse, se forman dos núcleos hijos. Esto es lo que denominamos Telofase y con ella termina propiamente la cariocinesis.



Anafase mitótica	Telofase mitótica

Para que la división celular se complete ha de formarse un tabique o pared que aísle los dos núcleos, esto se produce durante la citocinesis o división del citoplasma.


Interfase postmitótica



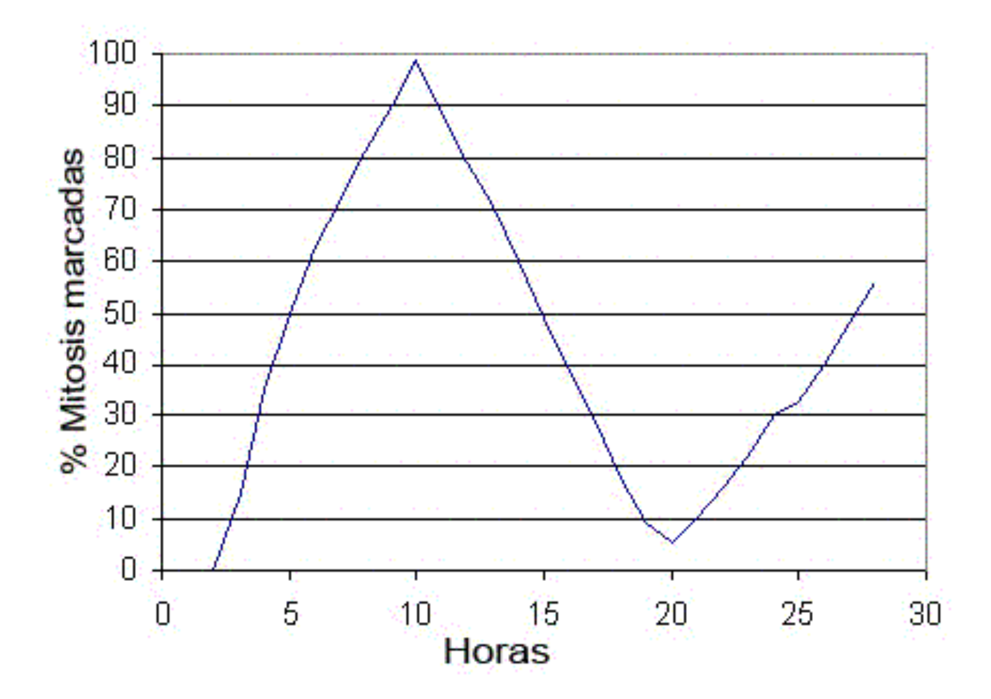
Duración y medida del ciclo celular

La estimación de la duración o medida del ciclo celular se realiza mediante la utilización de algún tipo de marcaje celular y su seguimiento en el tiempo.

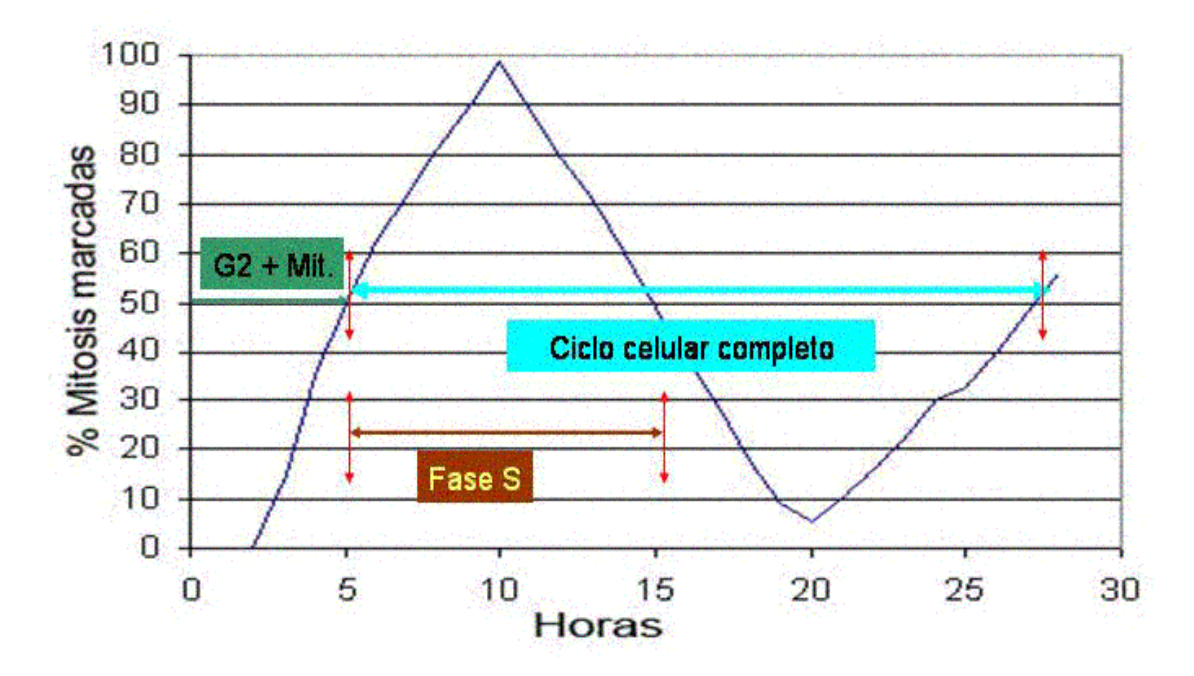
En un tejido en crecimiento o en un cultivo celular, las células proliferantes no son sincrónicas, no se encuentran en la misma fase. Si miramos al microscopio óptico observamos que hay células en todos los estadíos posibles del ciclo celular.

Una primera aproximación de la medida del ciclo celular puede hacerse, contando un determinado número de células (por ejemplo 1000) y viendo cuantas de ellas están en mitosis. Esto es lo que se denomina índice mitótico: número de células en mitosis dividido por número total de células contadas. De igual forma se puede estimar cada uno de los índices de fase, si contamos por ejemplo 100 células en mitosis, los cuatro índices de fase (profase, metafase, anafase y telofase) se calcularían como el número de células en esa fase dividido por el total de células en mitosis contadas, en este caso 100. El cálculo de los índices mitótico y de cada una de las fases, no nos da una medida temporal del ciclo de división celular, sino simplemente una relación entre lo que duran cada una de las fases.

Para una medida en escala temporal de días u horas, se suele emplear un marcaje celular y un seguimiento de esas células marcadas. El procedimiento más habitual es marcar las células con timidina tritiada. Si en un tejido o cultivo en proliferación, añadimos al medio timidina tritiada, las células que estén en período de síntesis incorporarán dicho marcaje y podremos distinguirlas del resto debido a su radiactividad. Supongamos que damos un pulso de timidina tritiada de una duración de aproximadamente media hora, y posteriormente vamos tomando muestras cada cierto tiempo (por ejemplo cada una o dos horas) y anotando el porcentaje de células en mitosis (por ejemplo telofases) que están marcadas. Obtendríamos una gráfica aproximadamente igual a la de este esquema:



Las primeras células marcadas que aparecen, serían las que estaban al final del período S cuando dimos nuestro pulso radiactivo, por lo tanto la duración en horas de la fase G2 + Mitosis (o mas concretamente G2 + profase + metafase + anafase) nos lo marca el tiempo que tardan en aparecer dichas células. Dentro del cultivo o tejido, no todas las células van a la misma velocidad, hay algunas que son más rápidas que otras, esto lo observamos porque no pasamos de un 0 a un 100% de marcaje, sino que tanto el ascenso como el descenso de células marcadas no es brusco sino progresivo. Se ha establecido por convenio por convenio que todos los cálculos se realicen sobre el 50% de marcaje. De esta forma la diferencia entre dos 50% ascendentes será la duración total de un ciclo celular completo. La diferencia en horas entre un 50% descendente y su 50% ascendente previo, nos dará la duración de la fase S ya que este tiempo representa cuantas horas han estado "marcándose" las células. La estima de la fase G1 sería el resultado de restar a la duración del ciclo celular completo, la duración de G2+mitosis y la duración de la fase S



Aunque este método es más exacto y nos da unas medidas en horas, no es realmente exacto, ya que esas medidas dependen de muchos factores, como son las condiciones de temperatura,

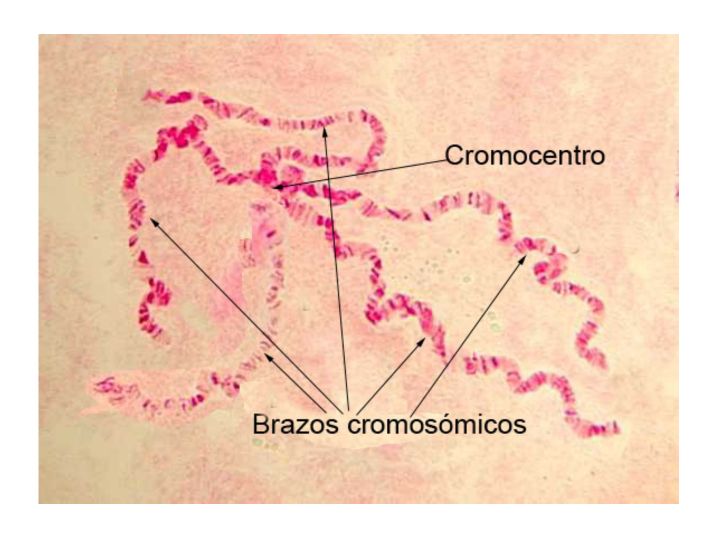
los nutrientes del medio y también la propia naturaleza del tejido o cultivo en cuestión. En células embrionarias el ciclo es muy corto y la interfase casi se reduce a solamente el período S. Como norma general suele decirse que a mayor vejez celular y a temperaturas más bajas el ciclo celular se alarga, y en células jóvenes y temperaturas altas el ciclo se acorta.



Alteraciones Del Ciclo Celular

La mitosis es prácticamente un proceso universal y se realiza prácticamente igual en todos los seres vivos. Sien embargo, bien por fallos en la célula o bien de forma artificial por administración de drogas, podemos observar determinadas alteraciones en el ciclo celular.

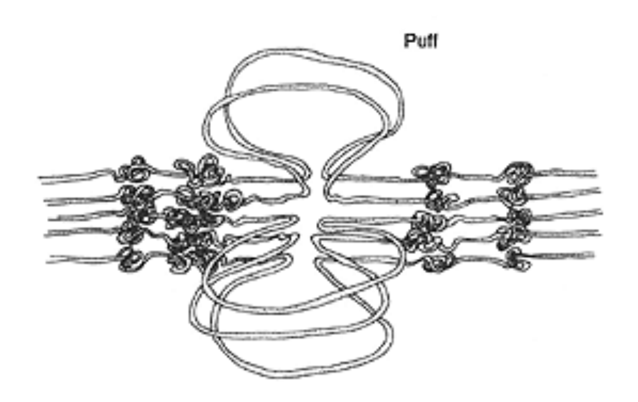
La alteración natural más común es la endorreduplicación, que consiste en varios períodos de síntesis de ADN sin división celular. Los cromosomas homólogos están perfectamente alineados y juntosy al terminar la fase S del ciclo celular no se entra en mitosis, sino que se inicia una nueva ronda de replicación, así durante 10 períodos, de tal forma que el cromosoma politénico contiene más de 1000 fibras de cromatina. Esta fibra tiene un patrón constante de una alternancia de zonas más o menos condensadas lo que simula una alternancia de bandas e interbandas en el cromosoma. Los cromosomas politénicos pùeden estar todos juntos por la región centromérica (ej. *Drosophila*) o permanecer separados en el núcleo celular (ej *Chironomus*)





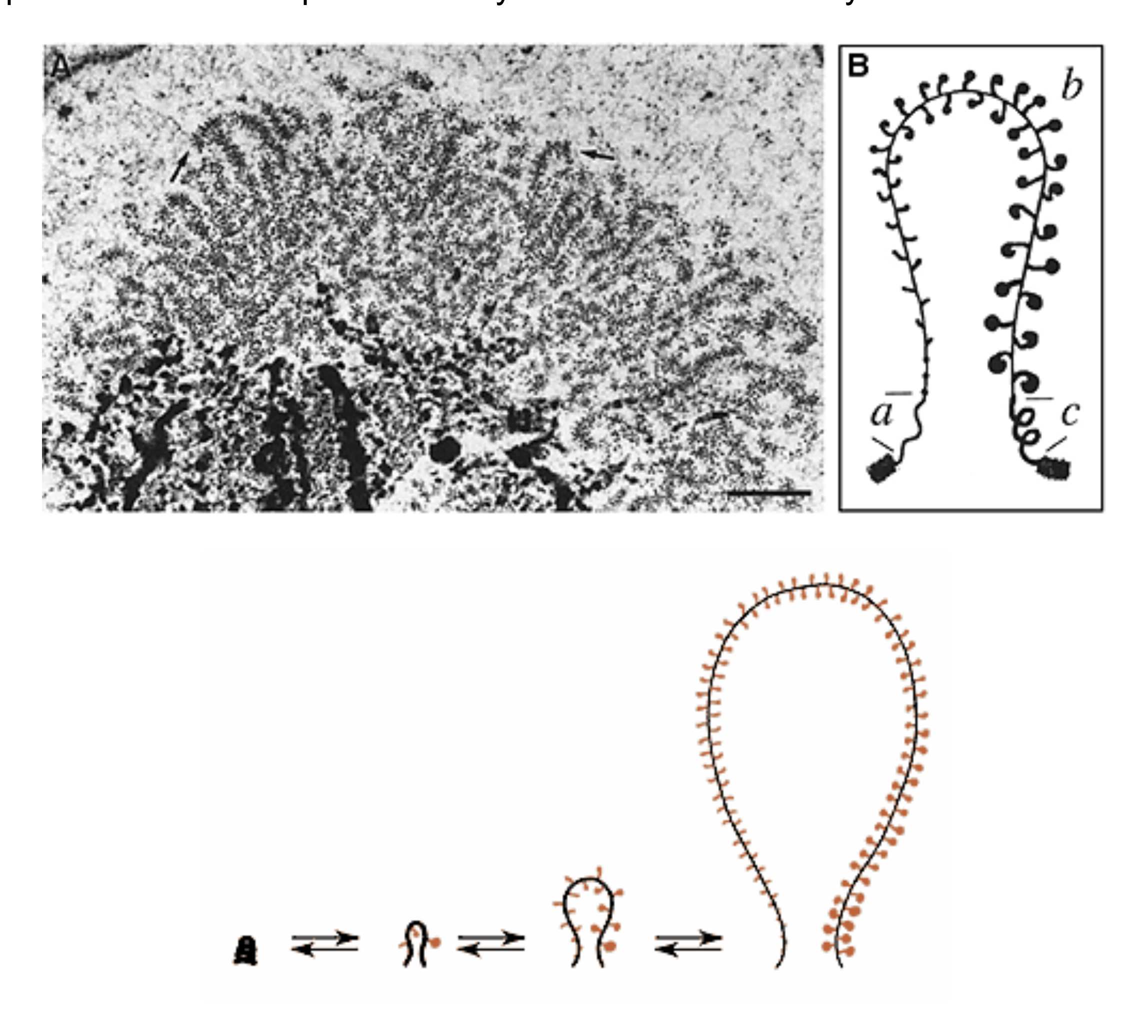
Cromosomas politénicos





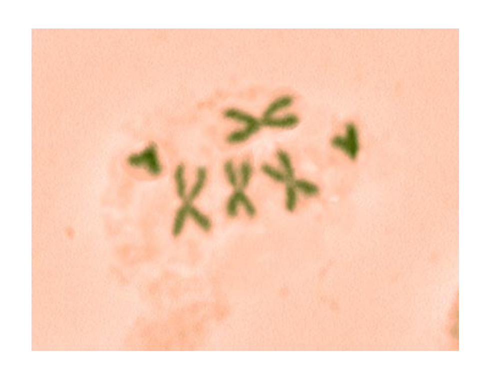
Los cromómeros son las regiones más condensadas del cromosoma politénico, cuando una región está muy desespiralizada, se denomina Puff. Estos puff son la expresión citológica de la transcripción del ADN.

Cuando estos Puffs son muy grandes se denominan Anillos de Balbiani, (BR o Balbiani Rings), y en fotografías al microscopio electrónico se puede observar a lo largo de la fibra de cromatina en transcripción molécular de polimerasas y ARN cada vez de mayor tamaño.



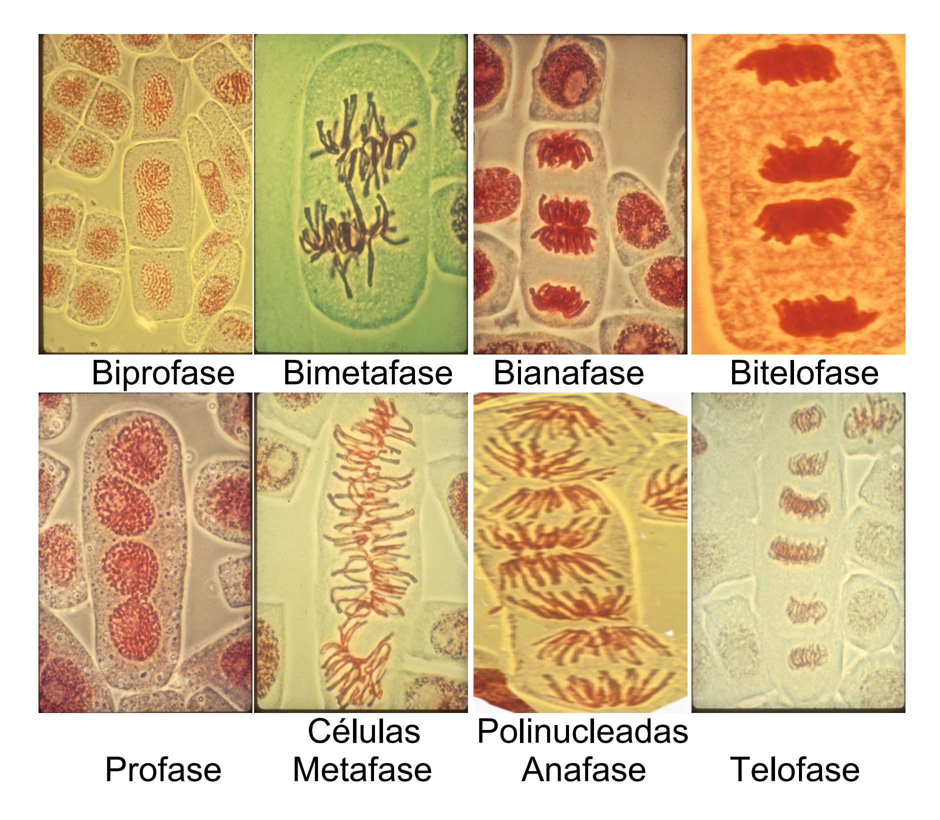
Dentro de las alteraciones artificiales por administración de drogas, vamos a estudiar tres de ellas que son las más utilizadas en Citogenética.

C-mitosis: Se produce por la administración de la droga Colchicina. Esta sustancia inhibe la formación del huso acromático, al llegar a metafase los cromosomas están muy condensados y con los cromatidios separados y en forma de "X" ya que las cromátidas han perdido la cohexividad entre ellas y sólo aparecen unidas por la región del centrómero. Los cromosomas aparecen perfectmente individualizados y se puede apreciar perfectamente su forma, y número. Esta droga se utiliza para resaltar la forma cromosómica y para facilitar el contar el número cromosómico de una célula.



Bi-mitosis: Se produce por la administración de cafeína a tejidos vegetales. La cafeína inhibe la formación del fragmoplasto o tabique de separación celular, no se produce la citocinesis y los dos núcleos permencen separados pero dentro del mismo citoplasma. En la siguiente división los dos núcleos entran de nuevo en mitosis y podemos ver Bi profases, bimetafases, bianafases

y bi telofases. Esta droga se utiliza para estudiar controles del ciclo celular y para determinaciones de la duración del ciclo. En una segunda ronda de división bajo los efectos de la cafeína observaríamos la mitosis en células polinucleadas.



Mitosis multipolares: Se produce mediante drogas tales como la carbetamida, que producen husos multipolares, los cromosomas no emigran a dos polos opuestos, sino a varios, 3 o 4, produciéndose células con distinto número de cromosomas.





